

TELMIRIDE-80

(Comprimé de telmisartan USP 80 mg)



1. Dénomination de la spécialité pharmaceutique

TELMIRIDE-80

2. Dénomination commune internationale du principe actif

Telmisartan USP.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés non-pelliculé, blancs à blanc cassé en couleur, en forme de capsule, biconvexes, unis des deux côtés.

4. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé non pelliculé contient :

Telmisartan USP..... 80 mg

Excipients q.s.

(Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 7.1)

5. DONNEES CLINIQUES

5.1 Indications thérapeutiques

Hypertension :

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.

Prévention cardiovasculaire :

Réduction de la morbidité cardiovasculaire chez les adultes présentant :

- Une maladie cardiovasculaire athéromatose connue (antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, ou d'artériopathie périphérique) ou
- Un diabète de type 2 avec une atteinte d'organe cible documentée.

5.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La dose recommandée est de 40 mg par jour en une prise. Chez certains patients, une posologie quotidienne de 20 mg peut toutefois être suffisante. Dans les cas où la pression artérielle visée n'est pas atteinte à la posologie usuelle, la dose de telmisartan peut être augmentée jusqu'à une dose maximale de 80 mg en une prise par jour. Le telmisartan peut également être associé à des diurétiques de type thiazidique tel que l'hydrochlorothiazide avec lequel une additivité des effets antihypertenseurs a été mise en évidence en association au telmisartan. Avant d'augmenter la posologie du telmisartan, il faut tenir compte du fait que l'effet antihypertenseur maximal est atteint entre la quatrième et la huitième semaine suivant l'initiation du traitement (voir paragraphe 6.1 "Propriétés pharmacodynamiques").

TELMIRIDE-80

(Comprimé de telmisartan USP 80 mg)



Prévention cardiovasculaire

La dose recommandée est de 80 mg en prise unique par jour. On ne sait pas si des doses inférieures à 80 mg de telmisartan sont efficaces pour réduire la morbidité cardiovasculaire. Lors de l'initiation d'un traitement par le telmisartan pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire, une surveillance étroite de la pression artérielle est recommandée et, si nécessaire, un ajustement des médicaments qui abaissent la pression artérielle peut être nécessaire.

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (voir paragraphe 5.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi").

Insuffisance hépatique :

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, la posologie quotidienne ne doit pas excéder 40 mg en une prise par jour (voir paragraphe 5.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi").

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Enfants

L'efficacité et la sécurité d'emploi de TELMIRIDE n'ont pas été établies chez les enfants et les sujets de moins de 18 ans.

Mode d'administration : Voie orale

5.3 Contre-indications

TELMIRIDE ne doit pas être pris dans les cas suivants :

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients
- Grossesse et allaitement (voir paragraphe 5.6 "Utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement")
- Obstruction biliaire
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance rénale sévère.

L'utilisation concomitante de telmisartan et de produits contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 5.5 et 6.1).

5.4 Mise en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypertension rénovasculaire :

TELMIRIDE-80

(Comprimé de telmisartan USP 80 mg)



En cas d'administration de médicaments actifs sur le système rénine-angiotensine-aldostérone à des patients atteints de sténose artérielle rénale bilatérale ou de sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique le risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale est accru.

Insuffisance rénale et greffe de rein :

En cas d'administration de TELMIRIDE à des patients atteints d'insuffisance rénale, une surveillance régulière de la kaliémie et du taux de créatinine sérique est recommandée. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de TELMIRIDE chez les patients ayant subi une greffe rénale récente.

Hypovolémie :

Une hypotension symptomatique peut survenir, en particulier après la première administration, chez les patients présentant une hypovolémie et/ou une déplétion sodée, à la suite d'un traitement diurétique à forte dose, d'un régime hyposodé, de diarrhées ou de vomissements. Ces troubles doivent être corrigés avant toute administration de TELMIRIDE. Toute hypovolémie et/ou déplétion sodée doit être corrigée avant l'initiation du traitement par TELMIRIDE.

Autres affections liées au système rénine-angiotensine :

Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent majoritairement de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, (par exemple les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère, ou d'une atteinte rénale sous-jacente, y compris une sténose artérielle rénale), le traitement par d'autres médicaments agissant sur ce système a été associé à des cas d'hypotension aiguë, d'hyperazotémie, d'oligurie, ou plus rarement, à des cas d'insuffisance rénale aiguë.

Hyperaldostéronisme primaire :

Les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. L'utilisation du telmisartan n'est pas recommandée chez ces patients.

Sténose des valves mitrale et aortique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique :

Comme pour les autres traitements vasodilatateurs, la prudence s'impose en cas d'administration du telmisartan chez les patients atteints de sténose mitrale ou aortique ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

Hyperkaliémie

Une hyperkaliémie peut survenir en cas d'association du telmisartan avec d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, en particulier en cas d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance cardiaque. Bien que ces effets n'aient pas été mis en évidence avec le telmisartan, une surveillance étroite de la kaliémie est

TELMIRIDE-80

(Comprimé de telmisartan USP 80 mg)



recommandée chez les patients à risques. L'expérience acquise sur l'utilisation des autres médicaments agissant sur le système rénineangiotensine montre que l'association de ces produits à des diurétiques d'épargne potassique, à un traitement de supplémentation potassique, à des sels de régime contenant du potassium ou à d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux plasmatique de potassium (héparine, etc...), peut entraîner une augmentation de la kaliémie. De ce fait, la prudence est recommandée en cas de coadministration de TELMIRIDE avec ces médicaments.

Insuffisance hépatique :

Le telmisartan est éliminé majoritairement par voie biliaire, la clairance du produit peut être réduite chez les patients atteints d'obstruction biliaire ou d'insuffisance hépatique sévère. L'administration du telmisartan n'est pas recommandée chez ces patients (voir paragraphe 5.3 Contre-indications). La prudence s'impose en cas d'administration de telmisartan chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

Ulcère gastrique ou duodéal en évolution ou affections gastro-intestinales :

La fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux est apparue plus élevée sous telmisartan que sous placebo. Des saignements gastro-intestinaux ont rarement été rapportés au cours des essais 4 cliniques, ces événements se sont produits principalement chez des patients présentant des pathologies gastro-intestinales préexistantes. La prudence est recommandée en cas d'administration du telmisartan à ce type de patients.

Autres précautions :

De même que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le telmisartan et les autres antagonistes de l'angiotensine développent apparemment un effet antihypertenseur moindre dans la population noire que dans les autres populations. Cette caractéristique pourrait être liée à une prévalence plus importante de sujets hypertendus à rénine basse dans la population noire par rapport aux autres ethnies. Comme pour tout traitement antihypertenseur, une réduction importante de la pression artérielle chez des patients atteints d'une cardiomyopathie ischémique ou d'une maladie cardiovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

5.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le telmisartan peut augmenter l'effet hypotenseur des autres agents antihypertenseurs. Aucune autre interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été mise en évidence. Les études pharmacocinétiques ont porté sur les médicaments suivants : digoxine, warfarine, hydrochlorothiazide, glibenclamide, ibuprofène, paracétamol et amlodipine. Une de ces études a montré une augmentation de 20% des concentrations

TELMIRIDE-80

(Comprimé de telmisartan USP 80 mg)



plasmatiques minimales de digoxine (39% dans un cas unique). Une surveillance des taux plasmatiques de digoxine doit être envisagée en cas d'association. Des augmentations réversibles des taux plasmatiques du lithium et de sa toxicité ont été mises en évidence au cours de traitements concomitants par du lithium et des médicaments inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Bien que de tels événements n'aient pas été documentés avec le telmisartan, ils ne peuvent être totalement exclus, et un contrôle des taux plasmatiques de lithium est recommandé en cas d'association avec le telmisartan.

5.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :

Le telmisartan est contre-indiqué pendant la grossesse. Chez les patientes qui envisagent une grossesse, il est conseillé de mettre en place un traitement alternatif adapté avant le début de la grossesse. Si une grossesse débute chez une patiente sous telmisartan, le traitement doit être interrompu le plus rapidement possible. Au cours du deuxième et du troisième trimestres, les principes actifs agissant directement sur le système rénine-angiotensine peuvent avoir un effet néfaste sur le fœtus et entraîner la mort in utero.

(Voir rubrique 5.3)

Allaitement

Le telmisartan est contre-indiqué en cas d'allaitement car on ne sait pas s'il est excrété dans le lait maternel chez la femme.

La fertilité

Dans les études précliniques, aucun effet des comprimés de telmisartan sur la fertilité masculine et féminine n'a été observé.

5.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été menée afin d'évaluer les effets du telmisartan sur l'aptitude à la conduite automobile ou à l'utilisation de machines. Les patients qui sont amenés à conduire des véhicules ou à utiliser des machines doivent toutefois savoir que des vertiges ou une somnolence peuvent survenir au cours de traitements par des agents anti-hypertenseurs.. Les patients doivent être avertis de la nécessité d'être prudents au volant, notamment en cas de tendance à l'hypoglycémie et/ou de diminution de la sévérité de ses précurseurs.

5.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables graves incluent des réactions anaphylactiques et des angio-œdèmes qui peuvent survenir à une fréquence rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) , et des insuffisances rénales aiguës. L'incidence globale des effets indésirables rapportés avec le telmisartan a été comparable à celle observée dans le groupe placebo (41,4 % vs 43,9 %) dans les études cliniques contrôlées menées chez des patients traités pour de l'hypertension. L'incidence de ces effets indésirables n'était pas liée à la dose et aucune corrélation n'a été mise en évidence avec

TELMIRIDE-80

(Comprimé de telmisartan USP 80 mg)



le sexe, l'âge ou l'origine ethnique des patients. Le profil de sécurité du telmisartan chez les patients traités pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire était cohérent avec celui obtenu chez les patients hypertendus. Les effets indésirables présentés ci-dessous proviennent des essais cliniques contrôlés menés chez des patients traités pour de l'hypertension et des notifications post-autorisation. La liste prend également en compte les effets indésirables graves ainsi que les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement, rapportés dans trois essais cliniques menés au long cours ayant inclus 21642 patients traités par du telmisartan pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire sur une période allant jusqu'à 6 ans.

Tableau résumé des effets indésirables

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence en utilisant la classification suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations	
Peu fréquent	Infection urinaire incluant des cystites, infection haute de l'appareil respiratoire telles que pharyngite et sinusite
Rare	Sepsis y compris d'évolution fatale ¹
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Anémie
Rare	Eosinophilie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare	Réaction anaphylactique, hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hyperkaliémie
Rare	Hypoglycémie (chez les patients diabétiques)
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie, dépression
Rare	Anxiété
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Syncope
Rare	Somnolence
Affections oculaires	
Rare	Troubles de la vision
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bradycardie
Rare	Tachycardie
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension ² , hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, toux
Très rare	Pneumopathie interstitielle ⁴
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Douleurs abdominales, diarrhées, dyspepsie, flatulences, vomissements
Rare	Sécheresse buccale, gêne gastrique
Affections hépatobiliaires	
Rare	Anomalie de la fonction hépatique / atteinte hépatique ³

TELMIRIDE-80

(Comprimé de telmisartan USP 80 mg)



Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit, hyperhidrose, rash
Rare	Angio-œdème (d'évolution fatale possible), eczéma, érythème, urticaire, éruption d'origine médicamenteuse, éruption toxique cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Douleurs dorsales (par exemple sciatique), spasmes musculaires, myalgie
Rare	Arthralgie, douleurs dans les extrémités, douleur tendineuse (symptômes de type tendinite)
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Insuffisance rénale dont insuffisance rénale aiguë
Troubles généraux et anomalie au site d'administration	
Peu fréquent	Douleurs thoraciques, asthénie (faiblesse)
Rare	Syndrome pseudo-grippal
Investigations	
Peu fréquent	Elévation du taux de créatinine sanguine
Rare	Baisse du taux d'hémoglobine, augmentation de l'uricémie, élévation des enzymes hépatiques, élévation de la créatine phosphokinase (CPK)

1, 2, 3, 4 : pour plus de détails, voir la sous-rubrique Description des effets indésirables sélectionnés

Description des effets indésirables sélectionnés

Sepsis

Dans l'essai PROfESS, une incidence plus élevée des sepsis a été observée chez les patients sous telmisartan par rapport aux patients sous placebo. Cet événement peut être dû au hasard ou lié à un mécanisme actuellement inconnu (voir rubrique 5.1).

Hypotension

Cet effet indésirable a été rapporté comme fréquent chez les patients dont la pression artérielle était contrôlée et qui étaient traités par du telmisartan pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire en plus des traitements standards.

Anomalie de la fonction hépatique / atteinte hépatique

La plupart des cas d'anomalie de la fonction hépatique / d'atteinte hépatique rapportés après la mise sur le marché sont survenus chez des patients japonais. Les patients japonais sont plus susceptibles de présenter ces effets indésirables.

Pneumopathie interstitielle

Des cas de pneumopathie interstitielle suite à la prise du telmisartan ont été rapportés après la mise sur le marché. Cependant, une relation de causalité n'a pas été établie.

5.9 Surdosage

Les informations disponibles concernant le surdosage dans l'espèce humaine sont limitées.

Symptômes :

Les manifestations les plus importantes de surdosage en telmisartan ont été l'hypotension et la tachycardie ; une bradycardie, des étourdissements, une augmentation de la créatinine sérique et une insuffisance rénale aiguë ont également été rapportés.

Traitement :

TELMIRIDE-80

(Comprimé de telmisartan USP 80 mg)



Le telmisartan n'est pas éliminé par hémodialyse. Une surveillance étroite du patient doit être instaurée, ainsi qu'un traitement symptomatique et de soutien. La prise en charge doit tenir compte du temps écoulé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. L'administration de médicaments émétiques et/ou un lavage gastrique peuvent être envisagés. Le charbon actif peut s'avérer utile pour le traitement d'un éventuel surdosage. Un bilan électrolytique et un contrôle de la créatininémie doivent être effectués fréquemment. En cas d'hypotension, le patient doit être mis en position allongée, et un traitement par une solution saline de remplissage vasculaire doit être instauré rapidement.

6. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

6.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique :

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Mécanisme d'action

Le telmisartan est un antagoniste spécifique du récepteur de l'angiotensine II (type AT1), actif par voie orale. Le telmisartan présente une très forte affinité pour le récepteur AT1 de l'angiotensine II. Il déplace l'angiotensine II de son site de fixation sur ce récepteur, responsable des effets connus de l'angiotensine II. Il n'a aucun effet agoniste partiel sur le récepteur AT1. Le telmisartan se fixe sélectivement sur le récepteur AT1. La liaison au récepteur est de longue durée.

Le telmisartan n'a pas d'affinité pour d'autres récepteurs, y compris pour le récepteur AT2 et les autres récepteurs AT moins bien caractérisés. Le rôle fonctionnel de ces récepteurs n'est pas connu, de même que l'effet produit par une forte stimulation de ces récepteurs par l'angiotensine II, dont les taux sont augmentés en cas de traitement par le telmisartan. Les taux plasmatiques d'aldostérone sont abaissés en cas de traitement par le telmisartan. Le telmisartan n'inhibe pas la rénine plasmatique humaine et ne bloque pas les canaux ioniques. Le telmisartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (kininase II), enzyme également responsable de la dégradation de la bradykinine. Il n'y a donc pas lieu de craindre une potentialisation des effets indésirables liés à la bradykinine.

Chez l'humain, une dose de 80 mg de telmisartan inhibe presque totalement l'augmentation de pression artérielle médiée par l'angiotensine II. L'effet inhibiteur est maintenu sur 24 heures, et reste mesurable 48 heures après la prise.

Efficacité et sécurité d'emploi

Traitement de l'hypertension essentielle

Après la première prise de telmisartan, l'effet antihypertenseur se manifeste progressivement au cours des 3 premières heures. En général, la réduction maximale de la pression artérielle est obtenue de 4 à 8 semaines après le début du traitement. Elle persiste pendant un traitement au long cours.

Les mesures de pression artérielle en ambulatoire montrent que l'effet antihypertenseur persiste au cours des 24 heures suivant l'administration, y compris pendant les quatre dernières heures qui précèdent la prise suivante. Le rapport vallée/pic régulièrement supérieur à 80 %, mesuré pour des doses de 40 et 80 mg au cours des essais cliniques contrôlés versus placebo, le confirme. Il semble exister une tendance à une relation entre la dose et le délai de retour aux valeurs initiales en ce qui concerne la pression artérielle systolique (PAS). Cependant, les données obtenues sur la pression artérielle diastolique (PAD) ne confirment pas cette éventuelle relation.

TELMIRIDE-80

(Comprimé de telmisartan USP 80 mg)



Chez les patients hypertendus, le telmisartan diminue la pression artérielle systolique et diastolique sans modifier la fréquence cardiaque. Les éventuels effets diurétique et natriurétique du médicament, pouvant contribuer à son activité antihypertensive, restent à confirmer.

L'effet antihypertenseur du telmisartan est comparable à celui observé avec des médicaments antihypertenseurs d'autres classes (cette efficacité a été mise en évidence au cours d'essais cliniques comparatifs versus amlodipine, atenolol, énalapril, hydrochlorothiazide et lisinopril).

En cas d'interruption brusque du traitement par le telmisartan, la pression artérielle revient progressivement en quelques jours à sa valeur initiale avant traitement, sans effet rebond.

Au cours des essais cliniques comparant le telmisartan à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux sèche a été significativement plus faible dans les groupes de patients traités par le telmisartan que dans les groupes de patients traités par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Prévention cardiovasculaire

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a comparé les effets du telmisartan, du ramipril et de l'association de telmisartan et de ramipril sur les événements cardiovasculaires chez 25620 patients âgés de 55 ans ou plus avec des antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, d'AIT, d'artériopathie périphérique ou un diabète de type 2 associé à une atteinte d'organe cible documentée (par exemple rétinopathie, hypertrophie ventriculaire gauche, macro- ou microalbuminurie), ce qui représente une population à risque d'événements cardiovasculaires.

Les patients étaient randomisés dans un des trois groupes de traitement suivants : telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), ou association de telmisartan 80 mg et de ramipril 10 mg (n = 8502), et ont été suivis sur une durée moyenne d'observation de 4,5 ans.

Le telmisartan a montré un effet similaire au ramipril sur la réduction du critère principal composite comprenant le décès de cause cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, l'accident vasculaire cérébral non fatal ou l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive. L'incidence du critère principal était similaire dans les groupes telmisartan (16,7 %) et ramipril (16,5 %). Le hazard ratio pour le telmisartan par rapport au ramipril était de 1,01 (IC97, 5 % [0,93 ; 1,10], p (non infériorité) = 0,0019 par rapport à la borne de non infériorité de 1,13). Le taux de mortalité global était de 11,6 % et de 11,8 % chez les patients traités respectivement par telmisartan et ramipril.

Le telmisartan s'est montré d'efficacité similaire au ramipril sur le critère secondaire pré-défini comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, et l'accident vasculaire cérébral non fatal [0,99 (IC97, 5 % [0,90 ; 1,08], p (non-infériorité) = 0,0004)], correspondant au critère principal d'évaluation dans l'étude de référence HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) qui avait étudié l'effet du ramipril par rapport au placebo. TRANSCEND a randomisé des patients intolérants aux IEC, ayant par ailleurs les mêmes critères d'inclusion que ceux de l'étude ONTARGET, dans les groupes telmisartan 80 mg (n = 2954) ou placebo (n = 2972), les deux traitements étaient donnés en ajout des traitements standards. La durée moyenne de suivi était de 4 ans et 8 mois. Aucune différence statistiquement significative dans l'incidence du critère principal composite (décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive) n'a été trouvée [15,7 % dans le groupe telmisartan et 17,0 % dans le groupe placebo avec un hazard ratio de 0,92 (IC95 % [0,81 ; 1,05], p = 0,22)]. Il a été montré un bénéfice du telmisartan par rapport au placebo sur le critère secondaire composite pré-défini comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, et l'accident vasculaire cérébral non fatal [0,87 (IC95 % [0,76 ; 1,00], p = 0,048)]. Il n'a pas été démontré de bénéfice sur la mortalité cardiovasculaire (hazard ratio 1,03, IC95 % [0,85 ; 1,24]).

La toux et les angio-oedèmes ont été moins fréquemment rapportés chez les patients traités par telmisartan par rapport aux patients traités par ramipril, alors que l'hypotension a été plus fréquemment rapportée avec le telmisartan.

L'association de telmisartan et de ramipril n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire comparé au ramipril ou au telmisartan seuls. La mortalité cardiovasculaire et la mortalité globale étaient

TELMIRIDE-80

(Comprimé de telmisartan USP 80 mg)



numériquement plus importantes avec l'association. De plus, l'incidence d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'hypotension et de syncope était significativement plus élevée dans le groupe prenant l'association. Par conséquent, l'utilisation de l'association de telmisartan et de ramipril n'est pas recommandée dans cette population.

Dans l'essai « Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes » (PROFESS), mené chez des patients âgés de 50 ans et plus qui avaient récemment présenté un accident vasculaire cérébral (AVC), une incidence plus élevée des sepsis a été observée chez les patients sous telmisartan par rapport aux patients sous placebo, 0,70 % versus 0,49 % (RR 1,43 ; IC 95 % [1,00 ; 2,06]) ; l'incidence des sepsis d'évolution fatale a été plus élevée chez les patients sous telmisartan (0,33%) par rapport à celle observée chez les patients sous placebo (0,16 %) (RR 2,07 ; IC95 % [1,14 ; 3,76]). L'incidence plus élevée des sepsis associés au telmisartan peut être due au hasard ou liée à un mécanisme actuellement inconnu.

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. Pour des informations plus détaillées, voir la rubrique ci-dessus "prévention cardiovasculaire".

L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques. Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du telmisartan chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Les effets antihypertenseurs de deux doses de telmisartan ont été évalués chez 76 patients hypertendus, pour la plupart en surpoids (poids ≥ 20 kg et ≤ 120 kg, poids moyen 74,6 kg) et âgés de 6 à moins de 18 ans, après la prise de 1 mg/kg (n = 29 patients traités) ou 2 mg/kg (n = 31 patients traités) de telmisartan sur une période de quatre semaines de traitement. La présence d'une hypertension secondaire n'a pas été étudiée à l'inclusion. Chez certains de ces patients les doses administrées étaient supérieures à celles recommandées dans le traitement de l'hypertension chez l'adulte, atteignant une dose journalière équivalente à 160 mg testée chez les adultes. Après ajustement sur l'âge les modifications par rapport à la valeur initiale de la PAS moyenne (objectif primaire) étaient de -14,5 (1,7) mmHg dans le groupe telmisartan 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mmHg dans le groupe telmisartan 1 mg/kg et -6,0 (2,4) mmHg dans le groupe placebo. Les

TELMIRIDE-80

(Comprimé de telmisartan USP 80 mg)



modifications par rapport à la valeur initiale de la PAD ajustée étaient respectivement de -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg et -3,5 (2,1) mmHg. Le changement était dose-dépendant. Les données de sécurité obtenues chez les enfants âgés de 6 à moins de 18 ans lors de cette étude semblaient généralement proches de celles observées chez les adultes. La sécurité du traitement par le telmisartan à long terme n'a pas été évaluée chez les enfants et les adolescents. L'augmentation des éosinophiles rapportée chez ces patients n'a pas été enregistrée chez les adultes. Son importance et sa pertinence clinique sont inconnues. Ces données cliniques ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité et la sécurité du telmisartan dans la population pédiatrique hypertendue.

6.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption du telmisartan est rapide, mais la quantité absorbée est variable. La biodisponibilité absolue moyenne du telmisartan est d'environ 50 %. Lors de la prise de telmisartan avec de la nourriture, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de telmisartan en fonction du temps ($ASC_{0-\infty}$) varie d'environ 6 % pour une dose de 40 mg à environ 19 % pour une dose de 160 mg. A partir de la troisième heure suivant la prise, les concentrations plasmatiques sont similaires, que le telmisartan ait été pris à jeun ou avec un repas.

Linéarité / Non linéarité

Cette faible diminution de l'ASC ne provoque toutefois pas de réduction cliniquement significative de l'effet thérapeutique. Il n'y a pas de relation linéaire entre la dose et les taux plasmatiques. La C_{max} , et dans une moindre mesure l'ASC, augmentent de façon non proportionnelle à partir d'une dose de 40 mg.

Distribution

Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99,5 %), essentiellement à l'albumine et à l'alpha1-glycoprotéine acide. Le volume moyen apparent de distribution à l'état d'équilibre (V_{dss}) est d'environ 500 litres.

Biotransformation

Le telmisartan est métabolisé par glucuronoconjugaison de la molécule-mère. Aucune activité pharmacologique n'a été mise en évidence pour le dérivé conjugué.

Élimination

La cinétique d'élimination du telmisartan est bi-exponentielle, avec une demi-vie d'élimination terminale de plus de 20 heures. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et, dans une moindre mesure, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC), augmentent de façon non proportionnelle avec l'accroissement de la dose.

L'administration quotidienne de telmisartan à la dose recommandée n'entraîne pas d'accumulation cliniquement notable. Les concentrations plasmatiques se sont avérées plus élevées chez la femme que chez l'homme, mais ce paramètre n'a pas d'influence sur l'efficacité. Après administration orale (et intraveineuse), le telmisartan est presque exclusivement éliminé par voie fécale, essentiellement sous forme inchangée. L'élimination urinaire cumulée représente moins d'un pour cent de la dose. La clairance plasmatique totale (Cl_{tot}) est élevée (environ 1000 ml/min) par rapport au débit sanguin hépatique (environ 1500 ml/min).

Populations particulières

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de deux doses de telmisartan a été évaluée comme objectif secondaire chez des patients hypertendus ($n = 57$) âgés de 6 à moins de 18 ans après la prise de 1 mg/kg ou 2 mg/kg de telmisartan sur une période de quatre semaines de traitement. Les objectifs pharmacocinétiques incluaient la détermination de l'état d'équilibre du telmisartan chez les enfants et les adolescents, et l'étude des différences liées à l'âge. Bien que l'étude soit d'un effectif insuffisant pour une évaluation significative de la pharmacocinétique chez l'enfant de moins de 12 ans, les résultats sont généralement cohérents avec ceux obtenus chez les adultes et confirment la non-linéarité du telmisartan, particulièrement pour la C_{max} .

TELMIRIDE-80

(Comprimé de telmisartan USP 80 mg)



Genre

Des différences de concentrations plasmatiques ont été observées, les valeurs de la C_{max} et de l'ASC étant augmentées approximativement d'un facteur 3 et d'un facteur 2 respectivement chez la femme par rapport à l'homme.

Personnes âgées

La pharmacocinétique du telmisartan ne diffère pas entre le patient âgé et le patient de moins de 65 ans.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, on a observé un doublement des concentrations plasmatiques. Toutefois, chez des insuffisants rénaux traités par dialyse, on a observé une diminution des concentrations plasmatiques. Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques chez les insuffisants rénaux et ne peut pas être éliminé par dialyse. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Des études de pharmacocinétique menées chez des insuffisants hépatiques ont montré une augmentation de la biodisponibilité absolue de près de 100 %. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

6.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études précliniques de sécurité, des doses produisant une exposition comparable à celle observée dans la fourchette des doses utilisées en clinique ont induit une diminution des paramètres érythrocytaires (nombre d'érythrocytes, hémoglobine et hématocrite), des modifications de l'hémodynamique rénale (augmentation du taux d'urée sanguine et de créatinémie) et une augmentation de la kaliémie chez des animaux normotendus. Chez le chien, on a observé une dilatation et une atrophie des tubules rénaux. Chez le rat et le chien, on a en outre observé des lésions de la muqueuse gastrique (érosions, ulcères ou inflammation). Ces effets indésirables, liés à l'activité pharmacologique, déjà observés dans les études précliniques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ont été prévenus par un apport sodé oral.

Dans les deux espèces, on a observé une augmentation de l'activité rénine plasmatique et une hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires rénales. Ces modifications, qui correspondent aussi à un effet de classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ne semblent pas avoir d'incidence cliniquement significative.

Aucun effet tératogène n'a été clairement identifié, cependant à des doses toxiques de telmisartan un effet sur le développement postnatal de la descendance des animaux, tels qu'une diminution du poids des petits et un retard de l'ouverture des yeux, a été observé.

Aucun effet mutagène et aucun effet clastogène significatif n'ont été mis en évidence lors des études *in vitro* et aucun effet cancérogène n'a été observé lors d'études menées chez le rat et la souris.

7. DONNEES PHARMACEUTIQUES

7.1 Liste des excipients

Hydroxyde de sodium, méglumine, povidone (PVP K-30), stéarate de magnésium, Mannitol,

7.2 Incompatibilités

Sans objet.

TELMIRIDE-80

(Comprimé de telmisartan USP 80 mg)



7.3 Durée de conservation

36 mois.

7.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

7.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

3 plaquettes en aluminium/aluminium. Chaque plaquette contient 10 comprimés pour faire une boîte de 30 comprimés.

7.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

8. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Unison Pharmaceuticals Pvt. Ltd.

C/6, Steel Town, Opp. Nova Petro,
Moraiya, Ta. -Sanand, Dist.: Ahmedabad- 382213,
Gujarat, India.

9. NOM DU FABRICANT

Unison Pharmaceuticals Pvt. Ltd.

C/6, Steel Town, Opp. Nova Petro,
Moraiya, Ta. -Sanand, Dist.: Ahmedabad- 382213,
Gujarat, India.

10. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE.

A compléter ultérieurement par le titulaire.

11. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION.

A compléter ultérieurement par le titulaire.

12. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Juin-2023.

13. DOSIMETRIE

Sans objet.

14. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUE

Sans objet.

TELMIRIDE-80 (Comprimé de telmisartan USP 80 mg)	
--	---



CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste-I Uniquement sur ordonnance.